

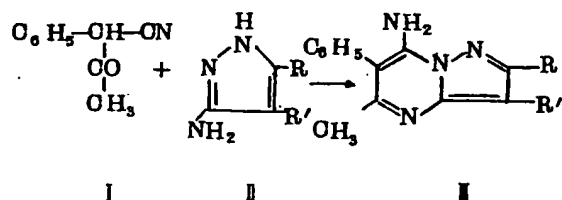
新規7-アミノピラゾロ〔2, 3-a〕ピリミジン
誘導体の製造法

特 願 昭 37-42040
出 願 日 昭 37. 9.24
発 明 者 高見沢映
茨木市下穂積 7 3 の 6
同 浜島好男
西宮市大森町 128
出 願 人 塩野義製薬株式会社
大阪市東区道修町 3 の 1 2
代 表 者 武田健一
代 理 人 弁理士 青山 葆

発明の詳細な説明

本発明は新規7-アミノピラゾロ〔2, 3-a〕ピリミジン、ことに6位にフェニル基を有する7-アミノピラゾロ〔2, 3-a〕ピリミジン誘導体の製造法に関し、その要旨は2-アセチル-2-フェニルアセトニトリルと3-アミノピラゾール類とを縮合させる点にある。

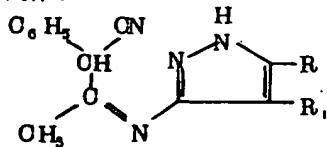
本発明方法は次式によつて示される。



[式中、R および R' は水素またはアルキル基を表わす。]

本反応においては式Ⅰで表わされる2-アセチル-2-フェニルアセトニトリルと式Ⅱで表わされる3-アミノピラゾール類が原料として使用されるが、後者は式示の通り3-アミノピラゾールのほか4位および5位の全部または一部がアルキル基によつて置換された3-アミノピラゾールである。

本発明方法実施に際しては、上記両原料物質をアルコールその他の非反応性有機溶媒中であるいはまた無溶媒下に加熱または室温下に反応せしめばよいが、この際緩やかな条件下、ことに中性の溶媒中で反応させるときには一旦中間体Ⅰ'を



を単離することが出来る。

本反応において原料物質ⅠおよびⅡから直接目的物質Ⅲを得るためにもあるいはⅢを閉環させてⅢとするためにも触媒を使用することが必要である。触媒としては塩酸、硫酸のごとき鉱酸の使用が普通である。

目的物質Ⅲはすべて新規物質であり、抗炎症作用または解熱作用を有し、医薬として有用である。

実施例 1

3-アミノ-4, 5-ジメチルピラゾール 2.0 g と 2-アセチル-2-フェニルアセトニトリル 2.9 g を無水エタノール 10 ml に溶解し、エタノール塩酸を加えて塩酸性として7.5時間加熱還流する。減圧濃縮し、残渣に水を加え、炭酸カリウムで中和すれば2, 3, 5-トリメチル-6-フェニル-7-アミノピラゾロ〔2, 3-a〕ピリミジン 4.35 g を得る。アセトンより再結晶すれば mp 193 ~ 196 °C の無色針晶となる。

元素分析 $C_{15}H_{16}N_4$

計算値 C, 71.40 ; H, 6.39 ; N, 22.21

実測値 C, 71.59 ; H, 6.51 ; N, 22.18

本品の塩酸塩はメタノール-エーテルより再結晶すれば mp 293 °C (dec.) の無色板晶となる。

元素分析 $C_{15}H_{16}N_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

計算値 C, 55.50 ; H, 6.50 ; N, 17.25

実測値 C, 55.39 ; H, 6.63 ; N, 17.93

実施例 2

3-アミノ-4-メチル-5-エチルピラゾール・酢酸塩 3.0 g を無水エタノール 10 ml に溶解し、これに2-アセチル-2-フェニルアセトニトリル 2.57 g を少量ずつ加える。これに冷却下に32%エタノール-塩酸 8 ml を加え、6.5時間還流する。前例同様に処理して2-エチル-3, 5-ジメチル-6-フェニル-7-アミノピラゾロ〔2, 3-a〕ピリミジン 4.2 g を得る。メタノールより再結晶すれば mp 189 ~ 191 °C の無色柱晶となる。

元素分析 $C_{18}H_{18}N_4$

計算値 C, 72.15 ; H, 6.81 ; N, 21.04

実測値 C, 72.04 ; H, 6.90 ; N, 21.21

本品の塩酸塩はメタノールより再結晶すれば mp 265 ~ 266 °C の無色針晶となる。

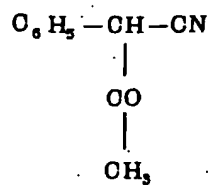
元素分析 $C_{18}H_{18}N_4 \cdot HCl$

計算値 C, 63.50 ; H, 6.32 ; N, 18.80

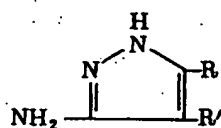
実測値 C, 63.85 ; H, 6.54 ; N, 18.54

特許請求の範囲

1 式



なる 2-アセチル-2-フェニルアセトニトリルと、
一般式

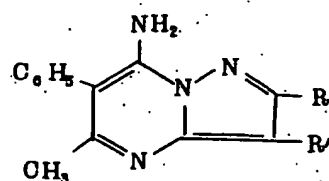


[式中、RおよびR'は水素またはアルキル基を表わす。]

(2)

特 公 昭 40-2679

なる 3-アミノピラゾールを鉍酸酸性媒質中で反応させて
一般式



[式中、RおよびR'は前記の通りとする。]

なる化合物を得ることを特徴とする新規 7-アミノピラ
ゾロ [2, 3-a] ピリミジン誘導体の製造法。

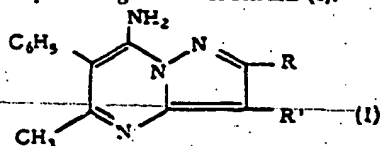
7-AMINOPYRAZOLO-[2,3-a]-PYRIMIDINE DERIVS.

Jap. 2679/65 clg. (Non-Con) 24.9.62 (Jap.) as 42040/65

Pub. 11.2.65 Shionogi & Co.

NEW

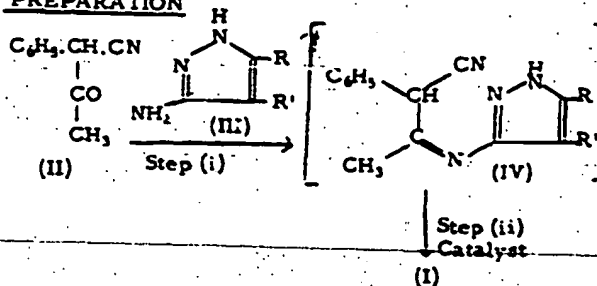
Cpds. of general formula (I):-



where R, R' = F alkyl

USES

Anti-inflammatory agents and antipyretics.

PREPARATION

Reaction may be carried out directly, or in two stages with isolation of (IV).

Single Stage Reaction

Steps (i) and (ii) may be carried out concurrently by reaction of (II) and (III) in the presence of a catalyst, optionally in the presence of an inert solvent.

cont'd.....

Prof. catalysts are mineral acids, e.g. HCl, H₂SO₄.
Solvent may be an alkyl alcohol.

Two Stage Reaction

Step (i) Reaction carried out in presence of an inert, neutral solvent.

Step (ii) Reaction carried out in presence of a catalyst, pref. a mineral acid, HCl, H₂SO₄, etc.

EXAMPLE

Prepn. of (I; R=R'=CH₃)

Soln. of (II) (2.9 g.) and (III; R=R'=CH₃) (2.0 g.) in EtOH (10 ml.) is acidified with ethanolic HCl, and soln. then refluxed 7.5 hr. Mixture is evapd., and the residue triturated with H₂O and basified (K₂CO₃). Solid (4.35 g.) is collected and recryst. (Me₂CO) to afford (I; R=R'=CH₃), m.p. 193-196°.

The hydrochloride has m.p. 293° (decomp.) (from MeOH-Et₂O).